

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Ю.С. Абсатарова¹, Ю.С. Евсеева^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — одна из самых актуальных проблем в эндокринной гинекологии. Основными признаками заболевания являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозное строение яичников по данным ультразвукового исследования. Женщины с СПЯ находятся в группе риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и рака эндометрия. В связи с чем непрерывно изучаются патогенетические механизмы возникновения этого синдрома и ведется поиск новых способов лечения. СПЯ характеризуется широким спектром различных нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Основной акцент обзора направлен на обобщение информации об этиологической роли нейропептидов и нейротрансмиттеров, таких как фениксин, галанины, орексины, ГАМК, в патофизиологии СПЯ и о возможности их применения в диагностических и лечебных целях. В последние десятилетия интерес ученых сосредоточен на изучении KNDy-нейронов, ведь именно синтезируемый ими кисспептин является одним из главных регуляторов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В настоящей статье рассмотрены данные о значении KNDy-нейронов в патогенезе синдрома. Приводятся сведения о воздействии повышенных уровней андрогенов и антимюллерова гормона на GnRH-нейроны. Также проанализированы исследования, посвященные функциональным и структурным нарушениям в гипоталамусе при СПЯ. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Преимущественным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2018 по 2023 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 1998 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников; гонадотропин-рилизинг-гормон; кисспептин; АМГ; гипоталамус; орексины.

NEUROENDOCRINE FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

© Yulia S. Absatarova¹, Yulia S. Evseeva^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most pressing problems in endocrine gynecology. The main signs of the disease are hyperandrogenism, menstrual and/or ovulatory dysfunction, and polycystic ovarian structure according to ultrasound. Women with PCOS are at risk for developing metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer. In this connection, the pathogenetic mechanisms of the occurrence of this syndrome are continuously studied and new methods of treatment are being sought. PCOS is characterized by a wide range of various disorders of the neuroendocrine regulation of the reproductive system. The main focus of the review is aimed at summarizing information about the etiological role of neuropeptides and neurotransmitters, such as phoenixin, galanins, orexins, GABA, in the pathophysiology of PCOS and about the possibility of their use for diagnostic and therapeutic purposes. In recent decades, the interest of scientists has been focused on the study of KNDy neurons, because it is the kisspeptin synthesized by them that is one of the main regulators of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. This article discusses data on the significance of KNDy neurons in the pathogenesis of the syndrome. Information is provided on the effect of elevated levels of androgens and anti-Müllerian hormone on GnRH neurons. Also analyzed are studies on functional and structural disorders in the hypothalamus in PCOS. Literature search was carried out in national (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English. The priority was free access to the full text of articles. The choice of sources was prioritized for the period from 2018 to 2023. However, taking into account the insufficient knowledge of the chosen topic, the choice of sources dates back to 1998.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome; gonadotropin-releasing hormone; kisspeptin; AMH; hypothalamus; orexins.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — наиболее распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами, и наиболее частая причина гиперандрогении в популяции. СПЯ имеет комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей [1]. В общей популяции его распространенность составляет от 8 до 21%, и эти показатели зависят от особенностей выборки [2]. Клиническая картина, диагностика, лечение заболевания различны в зависимости от периода жизни женщины. По данным различных исследований, у пациенток с нарушениями менструального цикла частота выявления синдрома колеблется от 17,4 до 52%. У больных с клиническими проявлениями гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция) СПЯ занимает ведущее место, а у женщин с ановуляторным бесплодием его выявляют в 55–91% случаев. Синдром характеризуется овуляторной дисфункцией, гиперандрогенией, поликистозной структурой яичников по данным УЗИ и различными метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, что, в свою очередь, приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и гиперпластических процессов эндометрия [3].

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ СПЯ

В патогенезе СПЯ особую роль играют нарушения нейроэндокринной регуляции. Повышенная частота пульсовых выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) становится ключевым фактором в развитии заболевания. При этом избыточная гипоталамическая пульсация ГнРГ приводит к преимущественной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом, что, в свою очередь, способствует овариальной гиперандрогении и овуляторной дисфункции. Частота пульсовых выбросов ЛГ у женщин с СПЯ повышена примерно на 40% по сравнению со здоровыми, что приводит к высокому уровню ЛГ в крови и относительному дефициту фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [4]. Гиперандрогения нарушает цепочку отрицательной обратной связи со стороны половых гормонов, и, как следствие, пульсация ГнРГ становится неконтролируемо повышенной, тем самым стимулируется избыточная секреция ЛГ, а далее — андрогенов, формируя порочный круг. Отрицательная обратная связь, опосредованная половыми стероидами, реализуется на уровне выше ГнРГ-нейронов, т.е. нейронов, секретирующих ксипептин, нейрокинин В и динорфин (KNDy-нейроны), участвующих в регуляции импульсной активности ГнРГ. KNDy-нейроны образуют обширную переплетенную сеть в аркуатном ядре гипоталамуса. Аксоны KNDy-нейронов направляются к внутренней зоне срединного возвышения, где они оказываются в близком соседстве с волокнами ГнРГ-нейронов [5]. D. Panidis и соавт. были первыми, кто сравнил уровни ксипептина у пациенток с СПЯ и здоровых женщин. Они обнаружили, что уровни ксипептина в сыворотке крови отрицательно коррелируют с индексом массы тела (ИМТ),

индексом свободных андрогенов и индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR). В других работах была зарегистрирована повышенная концентрация ксипептина при СПЯ. J. Liu и соавт. на основе большого метаанализа (1282 участницы: 699 пациенток с СПЯ и 583 женщин контрольной группы), показавшего, что уровни этого нейрорептида были выше в основной группе по сравнению с контрольной, предложили гипотезу, согласно которой высокий уровень ксипептина можно рассматривать как независимый маркер синдрома [6].

Секреция ГнРГ регулируется рядом нервных и эндокринных факторов. Нейрокинин В (НКВ) является одним из ключевых участников этого процесса [7]. У людей НКВ кодируется геном *TAC3* и преимущественно связывается с рецептором нейрокина 3 (NK3R). НКВ считается основным регулятором секреции ГнРГ. Недавние исследования показали, что путь НКВ-ксипептин-ГнРГ имеет решающее значение в регуляции выброса ЛГ. Было обнаружено, что пациенты с генетически нарушенной передачей сигналов НКВ имеют более низкую секрецию и частоту импульсов ЛГ. Был сделан вывод, что фармакологическая блокада НКВ может стабилизировать секрецию гонадотропина и, как следствие, купировать гиперандрогению. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для определения точного механизма нейрокининового пути и его вклада в развитие СПЯ [6].

Гиперандрогения является ключевым компонентом СПЯ. Приблизительно 60–80% больных имеют биохимические, а 60% — клинические признаки избытка андрогенов, такие как гирсутизм, акне и алопеция [7]. Гиперандрогения негативно влияет на функцию яичников, реализуя свои эффекты через андрогеновые рецепторы. Рядом автором была зарегистрирована их чрезмерная активность в гипоталамусе, яичниках, скелетных мышцах и жировой ткани у женщин с СПЯ [8]. Растущее количество доказательств указывает на то, что андрогены участвуют в регуляции гипоталамической активности ГнРГ-нейронов [9]. Экспрессия гена *KISS1* и частота импульсов ЛГ повышены у мышей с пренатальной андрогенизацией, что свидетельствует о том, что KNDy-нейроны могут быть еще одной центральной мишенью мужских половых стероидов. У мышей с нокаутом гена ароматазы наблюдается нарушение синтеза ГнРГ и снижение экспрессии гена *KISS1* в переднем перивентрикулярном ядре, что приводит к дефициту эстрогенов и всплеску ЛГ [10]. Для изучения нейроэндокринного патогенетического механизма при СПЯ чаще используют экспериментальные модели животных, получавших андрогены на пренатальном этапе. Вероятно, гиперандрогения во время беременности и активированный андрогенами синтез ГнРГ у женщин с СПЯ приводят к развитию заболевания еще в эмбриональный период и далее — к манифестации в подростковом возрасте у девочки, родившейся у такой матери [11]. Клинические и фундаментальные исследования показывают, что внутриутробная среда с избыточной концентрацией мужских половых стероидов играет значительную роль в развитии данного синдрома. У дочерей, рожденных от женщин, страдающих СПЯ, увеличивается аногенитальное расстояние и усиливается функция сальных желез, что является маркером чрезмерного внутриутробного воздействия тестостерона [12]. Уровень последнего, измеренный в амниотической жидкости

у больных, значительно повышен по сравнению со здоровыми женщинами в середине беременности — когда проходит наиболее критический для развития гипоталамуса период [13].

Способность трансгенно маркировать нейроны и манипулировать ими клеточно-специфичным образом на экспериментальных моделях позволяет исследователям напрямую оценивать влияние пренатального воздействия андрогенов на конкретные популяции ГнРГ-нейронов. Прямые электрофизиологические записи нейронов ГнРГ, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок (ГнРГ-GFP) в срезах мозга мышей, подтвердили, что их активность выше у взрослых самок мышей, получавших препараты тестостерона, по сравнению с контрольной группой [14]. Эти данные подтверждают, что андрогенопосредованные симптомы обусловлены пренатальным влиянием избыточного высвобождения ГнРГ [15].

Хорошо известно, что антимюллеров гормон (АМГ) способствует модуляции роста фолликулов яичников и в настоящее время широко используется в качестве маркера овариального резерва в клинической практике. У женщин с СПЯ уровень АМГ повышен из-за накопления мелких антральных фолликулов в яичниках [16]. С другой стороны, этот гормон может снижать экспрессию рецепторов ФСГ и ароматазы в клетках гранулезы, что ухудшает рост фолликулов и приводит к остановке их развития, формируя таким образом порочный круг. Помимо воздействия на яичники, АМГ также влияет на гипоталамус за счет высокого сродства к АМГ-рецептору AMHR2, который экспрессируется на ГнРГ-нейронах. I. Cimino и соавт. обнаружили, что этот важный гормон способен индуцировать секрецию ЛГ путем прямой стимуляции гипоталамических нейронов, секретирующих ГнРГ [17]. В исследовании B. Tata и соавт. обнаружили, что уровни АМГ в сыворотке значительно повышены у беременных женщин с СПЯ по сравнению с контрольной группой. На экспериментальных моделях (мыши), которым на пренатальном этапе вводили АМГ, были зарегистрированы значительно более высокая частота импульсов ЛГ и уровень циркулирующего тестостерона, а также более широкое аногенитальное расстояние. Авторы предположили, что терапия антагонистами ГнРГ в период гестации может редуцировать нейроэндокринные и репродуктивные нарушения у мышей. Назначение этих препаратов приводило к нормализации репродуктивной функции у взрослых мышей с пренатальным введением АМГ, что еще раз подтвердило стимулирующее действие последнего на ГнРГ-нейроны [18].

Большой интерес представляет собой исследование A.L. Barbotin и соавт., в котором изучали структуру и функцию головного мозга у женщин с СПЯ с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии и диффузионно-тензорной визуализации в сочетании с трактографией волокон [19]. В дальнейшем, используя экспериментальную модель СПЯ (мыши), авторы с помощью электронной микроскопии выяснили, что повышенные уровни АМГ в сыворотке связаны с избыточной активностью гипоталамуса и аксонально-глиальной передачей сигналов, на что указывает увеличение метаболита N-ацетила-аспартата (NAA) у женщин с СПЯ. Хотя NAA в головном мозге является важным маркером функции и жизнеспособности нейронов, его вариации в содер-

жании при магнитно-резонансной спектроскопии могут также быть связаны с осморегуляторным стрессом, жизнеспособностью нейронов или другими изменениями, которые потенциально негативно влияют на нейроэндокринные механизмы в мозге при СПЯ [20]. Зарегистрирована гипоталамическая разница концентраций NAA, наблюдаемая при данном синдроме в зависимости от его фенотипа. Кроме того, отмечено, что АМГ воздействует на микроструктурные процессы (потеря пластичности нейроглии) в срединном возвышении гипоталамуса мышей, создавая условия для секреции ГнРГ. К таким условиям относятся ретракция отростков специализированных АМГ-чувствительных эпендимоглиальных клеток, называемых таницитами, что позволяет большему количеству нейронных окончаний ГнРГ-нейронов приближаться к капиллярам срединного возвышения гипоталамуса. В этой работе, помимо различий в активности нейронов между женщинами с СПЯ и контрольной группой, также обнаружили специфическую латерализованную асимметрию в левой нижнебугорной области гипоталамуса в основной группе по сравнению со здоровыми женщинами, заключающуюся в значительно более высокой плотности волокон, пересекающих эту область. Это открытие напрямую связывает СПЯ с изменениями в соединении аркуатного ядра и срединного возвышения. Обнаружение факта пренатального воздействия избытка андрогенов на животных моделях дает убедительные доказательства того, что гиперандрогения является основным фактором патогенеза описываемой патологии, и поднимает важный вопрос о том, может ли повышение уровня мужских половых стероидов быть причиной организационных аномалий в аркуатном ядре [19].

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ СПЯ

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что фениксин-14 и галанин влияют на прогрессирование СПЯ. Фениксин (PNX) — это недавно открытый пептид, продуцируемый в основном в гипоталамусе путем протеолитического расщепления небольшого интегрального мембранного белка. Его обнаружили в различных тканях, таких как гипоталамус, гипофиз, сердце, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, островки поджелудочной железы и жировая ткань [21]. Исследования клеток передней доли гипофиза в лабораторных условиях показали, что PNX может усиливать секрецию гонадотропинов ФСГ и ЛГ путем модуляции экспрессии рецептора ГнРГ [22]. Этот пептид стимулирует развитие фолликулов, ускоряя пролиферацию клеток гранулезы человека и индуцируя секрецию эстрадиола. В эксперименте на крысах с СПЯ наблюдали повышение уровня PNX в сыворотке крови, что подтверждает предыдущие данные клинических исследований: концентрация PNX-14 была значительно выше у пациенток с СПЯ, чем у женщин контрольной группы. Интересно отметить, что концентрация пептида напрямую коррелировала с уровнями тестостерона и ЛГ и отрицательно — с уровнем эстрадиола. Считается, что повышенная экспрессия PNX-14 у пациенток с данной нозологией связана с усилением продукции ЛГ и андрогенов [23].

Одним из нейропептидов, контролирующих работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и потенциально

участвующих в развитии СПЯ, является галанин, обнаруженный в 1983 г. в центральной и периферической нервной системе. Семейство галанинов — это плеiotропная группа нейропептидов с широким спектром распределения в нервной системе. Было установлено, что другие члены семейства галанинов, такие как белок, ассоциированный с передачей сообщений галанину (GMAP), галаниноподобный пептид (GALP), аларин и спексин, эволюционировали посредством серии дупликаций генов из общего предкового пептида [24]. Галанин вырабатывается в гипоталамусе и передней доле гипофиза, где его синтез активно стимулируется эстрогенами. Данный нейропептид контролирует секрецию ГнРГ и предовуляторные пики ЛГ, а также регулирует стероидогенез в ткани яичника. F. Azin и соавт. исследовали роль галанина в развитии СПЯ на экспериментальной модели (крысы). Внутривбрюшинная инъекция пептида вызывала повышение уровня ФСГ, снижение ЛГ и инсулина, тем самым нивелируя метаболические нарушения у животных [25]. S.O. Altinkaya сравнил уровни галанина в сыворотке у 44 пациенток с СПЯ и у 44 здоровых женщин того же возраста и обнаружил более низкие уровни этого пептида в основной группе. Лечение галанином может стать перспективным терапевтическим подходом при овариальной гиперандрогении с учетом его метаболической активности [26].

Еще одним биоактивным пептидом семейства галанинов является аларин, состоящий из 25 аминокислот и открытый в 2006 г. Первоначально R. Santic и его коллеги обнаружили аларин в ганглиоцитах нейробластических опухолей человека [27]. Широкое распространение пептида подчеркивает его разнообразный спектр физиологических функций, а экспрессия в головном мозге связана с центральной регуляторной ролью в пищевом поведении, энергетическом гомеостазе, поддержании температуры тела и секреции половых гормонов [28]. Кроме того, его скопление вокруг кровеносных сосудов кожи и глаз обеспечивает вазоактивный, противовоспалительный, противоотечный и противомикробный эффекты. Также показано, что аларин участвует в развитии различных патологических состояниях, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, диабетическая ретинопатия, СПЯ и депрессия [29]. На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что аларин, подобно другим представителям семейства пептидов галанина, регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у крыс и активирует секрецию ГнРГ и ЛГ, как следствие, стимулирует синтез половых стероидов [30]. В клинических исследованиях получены результаты, которые свидетельствуют о значимом повышении уровня этого пептида у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой [31, 32]. Исследование U. Gorkem и E. Yildirim было первым, подтвердившим связь между уровнями аларина в сыворотке крови и СПЯ: у больных наблюдалась повышенная концентрация данного пептида и положительная корреляция между его уровнем и показателем ЛГ. Это же исследование продемонстрировало, что высокое значение аларина повышает риск развития СПЯ, на основании чего авторы предлагают считать этот пептид независимым предиктором заболевания [32]. Более того, в работе M.Q. Li и соавт. уровень аларина положительно коррелировал с такими показателями, как ИМТ, ЛГ и уровень андрогенов. Наличие

инсулинорезистентности сопровождалось повышением концентрации этого пептида у женщин с СПЯ по сравнению с женщинами без нее, что делает его еще и метаболическим маркером [33].

Особый интерес представляют исследования роли орексинов в области эндокринной гинекологии. На сегодняшний день они затрагивают такие проблемы как связь с СПЯ, функциональной гипоталамической аменореей, эндометриозом, нарушениями сна. В 1998 г. две исследовательские группы независимо друг от друга открыли новую систему гипоталамических нейропептидов, назвав их орексинами/гипокретинами [34, 35]. Гипокретининовая система состоит из двух пептидов, гипокретина-1 и гипокретина-2 (HCRT1 и HCRT2; также называемых орексин-А и орексин-В), которые действуют через два G-связанных рецептора: HCRT1 и HCRT2 [36]. HCRT1 обладает большим родством к орексину-А, тогда как HCRT2 неселективен и связывает орексин-А и орексин-В с равной аффинностью [34]. Гипокретинсодержащие нейроны расположены в заднем и латеральном гипоталамусе и имеют широко распространенные проекции по всему головному и спинному мозгу [37]. Установлено, что орексины принимают участие в модулировании функций нейроэндокринной системы, инициируя прием пищи, активизируя моторную активность и энергетический обмен, провоцируя состояние бодрствования и угнетая обе фазы сна, регулируя циркадные изменения температуры тела. Также показано, что орексин-содержащие нейроны гипоталамуса могут повышать активность симпатической нервной системы, и участвовать в регуляции ответных реакций на стресс [38]. Стало известно об экспрессии орексина-А в некоторых периферических и эндокринных тканях, таких как надпочечники, гипофиз, яичники и яички [37]. Установлена взаимосвязь между данными нейропептидами и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой [39].

Хотя физиологическая роль орексиновой системы точно не известна, имеются публикации, касающиеся регуляторной функции орексина-А в системе питания [40]. Исследования показали, что он подавляет секрецию инсулина и увеличивает высвобождение глюкагона [41], в то время как другие работы *in vivo* и *in vitro* выявили его противоположные эффекты [42]. На экспериментальных моделях было установлено, что при инсулинорезистентности снижалась концентрация данного пептида, а введение агонистов рецепторов орексина-А восстанавливало чувствительность тканей к инсулину. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что концентрация этой молекулы будет служить более надежным показателем наличия инсулинорезистентности, чем расчетные индексы HOMA-IR и Caro при СПЯ [43]. В подтверждение этой гипотезы E. Yilmaz и соавт. обнаружили более низкий уровень орексина-А в сыворотке у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой, а также его отрицательную корреляцию с систолическим артериальным давлением, гирсутным числом по шкале Ферримана-Голлвэя, уровнями ЛГ и свободного тестостерона [44]. Потенциально приводить к снижению концентрации изучаемого пептида в сыворотке крови у женщин с СПЯ может и гиперандрогения. Пока механизмы, регулирующие синтез и секрецию орексина-А при СПЯ, неизвестны,

поэтому требуются дальнейшие исследования, которые ответят на вопрос, является ли снижение уровня орексина-А, наблюдаемое при СПЯ, опосредованным инсулинорезистентностью или результатом других метаболических процессов.

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ: ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ СПЯ

В этиологии СПЯ важно обратить внимание на структуру и функциональность основного профиля нейротрансмиттеров. Как упоминалось ранее, нарушение пульсирующей секреции ГнРГ и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси считаются ключевыми особенностями, лежащими в основе патофизиологии этого синдрома. Нейротрансмиттеры, такие как ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), глутамат, серотонин, дофамин и ацетилхолин, а также опиоидная система, могут препятствовать нормальной секреции ГнРГ [45].

ГАМК является основным тормозным нейротрансмиттером в центральной нервной системе. M.S. Silva и соавт. доказали, что ГАМК-нейроны аркуатного ядра стимулируют секрецию ГнРГ и приводят к мощному ответу ЛГ [46]. В аналогичных работах было обнаружено, что женщины с СПЯ имели повышенный уровень ГАМК в спинномозговой жидкости по сравнению с участницами с регулярным менструальным циклом [47]. В работе D.T. Porter и соавт. сообщается, что количество ГАМКергических синапсов на KNDy-нейронах значительно увеличилось у овец, подвергшихся воздействию тестостерона на пренатальном этапе, следовательно, ГАМК может активировать KNDy-нейроны, а также ГнРГ-нейроны, повышая частоту импульсов ГнРГ и ЛГ при СПЯ [48]. Также хроническая активация ГАМК-нейронов вызывает у мышей развитие клинических признаков, характерных для определенных фенотипов этого синдрома: гиперандрогению, нерегулярный эстральный цикл и олиго/ановуляцию. Кроме того, на гипоталамических ГАМК-нейронах обнаружена меньшая экспрессия рецепторов к прогестерону у мышей с СПЯ, что ослабляет ГАМК-опосредованный эффект обратной связи прогестерона на ГнРГ-нейроны [49].

Роль глутамата как основного возбуждающего нейротрансмиттера в ЦНС в патогенезе СПЯ до сих пор неясна. Нейроны ГнРГ экспрессируют как ионотропные (AMPA, KAR, NMDA), так и метаботропные глутаматные рецепторы, однако работ, описывающих роль последних в регуляции ГнРГ, мало [50]. Антагонист NMDA-рецепторов MK801 блокировал эндогенные импульсы секреции ГнРГ, тогда как пульсирующее высвобождение гормона не нарушалось в присутствии 6,7-динитрохиноксалин-2,3-диона (блокатор каинатных рецепторов) [51]. На мышинной модели СПЯ, индуцированной пренатальной андрогенизацией, влияния глутамата на пульсацию ГнРГ не установлено [49]. J.F. Kawwass и соавт. обнаружили повышенные уровни этого нейротрансмиттера в спинномозговой жидкости больных описываемой патологией по сравнению с контрольной группой [47]. Исследования на животных позволили выявить избыток глутамата и высокую экспрессию рецептора N-метил-D-аспартата у крыс с индуцированным СПЯ, что предполагает прямую избыточную стимуляцию высвобождения ГнРГ и ЛГ [52]. В работе N. Chaudhari и соавт. оценивали статус ней-

ротрансмиттеров путем определения их уровней, метаболизма и экспрессии рецепторов в гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе и лобной коре головного мозга на экспериментальной модели (крысы). Уровень серотонина был значимо снижен во всех проанализированных тканях с минимальными показателями в гипоталамусе и гипофизе в основной группе по сравнению с контролем. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении содержания норэпинефрина. Уровни адреналина были снижены в гипоталамусе и гипофизе животных с СПЯ, но в гиппокампе и лобной коре не наблюдалось различий. Кроме того, во всех протестированных тканях головного мозга основной группы наблюдались заметно низкие уровни дофамина и ГАМК по сравнению с контролем. В отличие от вышеперечисленных нейротрансмиттеров количество глутамата было значительно повышено в гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе и лобной коре крыс основной группы [51].

Регулирующим эффектом в отношении репродуктивной функции обладают также пептиды опиоидной системы, которая включает эндорфины, энкефалины и динарфины. Эндорфины отвечают за обезболивание, реакцию на стресс и эмоциональные процессы, а также репродуктивную нейроэндокринную функцию. M. Kialka и соавт. в своем исследовании наблюдали повышенный уровень эндорфинов в сыворотке у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой, эти данные также коррелировали с уровнями инсулина и глобулина, связывающего половые гормоны. Поскольку известно, что ожирение само по себе влияет на уровень эндорфинов, в исследование были включены только женщины с нормальным ИМТ [53].

О роли ацетилхолина — основного медиатора парасимпатической нервной системы — в патогенезе СПЯ известно немного. Парасимпатическая иннервация яичников осуществляется блуждающим нервом. На экспериментальных моделях (крысы с СПЯ, индуцированным инъекцией эстрадиола валерата) односторонняя или двусторонняя перерезка блуждающего нерва восстанавливала спонтанную овуляцию в обоих яичниках у 75% объектов [54]. В другой работе животным (крысам) вводили 700 мг атропина в качестве конкурентного антагониста мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, что привело к спонтанной овуляции более чем в 70% случаев [55]. Интерес для исследователей представляет потенциальный регулирующий эффект ацетилхолина на выброс ГнРГ. В культивируемой клеточной линии GT1-7 данный медиатор стимулирует высвобождение ГнРГ через активацию никотинового рецептора, в то время как ингибирующий эффект на активность ГнРГ был опосредован активацией мускаринового рецептора [56]. Воздействие экзогенного медиатора на культивируемые клетки передней доли гипофиза приводило к снижению реакции на ГнРГ-индуцированное высвобождение ЛГ. Этому ответу противодействовал антагонист мускариновых рецепторов атропин [57]. В исследовании N. Chaudhari и соавт. активность ацетилхолинэстеразы, гидролитического фермента ацетилхолина, была повышенной в гипоталамусе и гипофизе крыс с СПЯ наряду со сниженной экспрессией мускаринового рецептора ацетилхолина, что позволяет предположить снижение его уровня при развитии заболевания, а это, в свою очередь, приведет к увеличению пульсационных выбросов ГнРГ и ЛГ [51].

Интересны работы, в которых изучалась роль катехоламинов в регуляции ГнРГ. Было показано, что норэпинефрин отвечает за предовуляторный выброс ЛГ через α - и β -адренергические рецепторы. Пропранолол, блокатор α -адренергических рецепторов, стимулирует норэпинефрин-индуцированное высвобождение ЛГ, в то время как лечение β -антагонистом блокировало пик ЛГ. Вероятно, стимулирующее действие норэпинефрина на высвобождение гормона опосредуется β -адренергическими рецепторами, в то время как α -адренергические рецепторы ингибируют его высвобождение. Исследований, оценивающих регуляторный в отношении ГнРГ эффект адреналина, немного, но ученые предполагают наличие стимулирующего влияния через α -адренергический рецептор [58].

В отличие от норадреналина и адреналина, дофамин является основным супрессором высвобождения ГнРГ [59]. Была высказана гипотеза о наличии связи между СПЯ, низким уровнем дофамина и гиперпролактинемией [60]. Известно, что последняя оказывает ингибирующее действие на гонадотропины [59]. В исследовании N. Chaudhari и соавт. содержание дофамина в головном мозге крыс с СПЯ было значительно снижено наряду со сниженной экспрессией D2-рецепторов дофамина, что может привести к гиперсекреции пролактина [51]. Эти работы подтверждают значимую роль медиаторов симпатической и парасимпатической систем в патогенезе развития СПЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПЯ — мультифакторное заболевание женщин репродуктивного возраста, патофизиология которого до конца не изучена. Недавние достижения в области нейроэндо-

кринологии значительно продвинули наше понимание механизмов, лежащих в основе развития синдрома. Аномальная активация ГнРГ-нейронов гипоталамуса и избыточный синтез андрогенов в яичниках являются важнейшими патогенетическими звеньями при СПЯ. Появляется все больше работ, изучающих влияние нейропептидов, таких как фениксин, галанины, орексины на синтез и секрецию ГнРГ, что позволит в дальнейшем разработать методики их применения в диагностических целях. Большой интерес вызывают не только исследования функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной оси, но и структурных особенностей в областях, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ при СПЯ. Все это позволяет нам считать именно головной мозг главным дирижером в развитии синдрома. СПЯ является одной из самых актуальных проблем в эндокринной гинекологии, и новые экспериментальные данные о патогенезе станут основой эффективных схем диагностики и лечения в ближайшем будущем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023–2025 гг.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
- Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Sindrom polikistoznykh iaichnikov*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF; 2021. (In Russ.)].
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Phylactou M, Clarke SA, Patel B, et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(2):239-252. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14402>
- Zeydabadi Nejad S, Ramezani Tehrani F, Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(3):e44337. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.44337>
- Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, et al. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3089. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19053089>
- Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1717-1723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.096>
- Salinas I, Sinha N, Sen A. Androgen-induced epigenetic modulations in the ovary. *J Endocrinol*. 2021;249(3):R53-R64. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0578>
- Sullivan SD, Moenter SM. GABAergic integration of progesterone and androgen feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Reprod*. 2005;72(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.033126>
- Cheng XB, Jimenez M, Desai R, et al. Characterizing the neuroendocrine and ovarian defects of androgen receptor-knockout female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(6):E717-E726. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00263.2013>
- Liao B, Qiao J, Pang Y. Central regulation of PCOS: Abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in PCOS pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:667422. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.667422>
- Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(3):307-314. doi: <https://doi.org/10.1017/S2040174417001118>
- Palomba S, Marotta R, Di Cello A, et al. Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):898-904. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04443.x>
- Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018;24(6):834-846. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>

15. Moore AM. Impaired steroid hormone feedback in polycystic ovary syndrome: Evidence from preclinical models for abnormalities within central circuits controlling fertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):199-207. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14711>
16. Sacha CR, Chavarro JE, Williams PL, et al. Follicular fluid anti-Müllerian hormone (AMH) concentrations and outcomes of in vitro fertilization cycles with fresh embryo transfer among women at a fertility center. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(11):2757-2766. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01956-7>
17. Cimino I, Casoni F, Liu X, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*. 2016;7(1):10055. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>
18. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018;24(6):834-846. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>
19. Barbotin A-L, Mimouni NEH, Kuchcinski G, et al. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome. *EBioMedicine*. 2023;90(1):104535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104535>
20. Jankowska-Kulawy A, Klimaszewska-Lata J, Gul-Hinc S, et al. Metabolic and cellular compartments of Acetyl-CoA in the healthy and diseased brain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10073. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231710073>
21. Prinz P, Scharner S, Friedrich T, et al. Central and peripheral expression sites of phoenixin-14 immunoreactivity in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(1):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.048>
22. Yosten GL, Lyu RM, Hsueh AJ, et al. A novel reproductive peptide, phoenixin. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(2):206-215. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02381.x>
23. Kalamon N, Błaszczyk K, Szlaga A, et al. Levels of the neuropeptide phoenixin-14 and its receptor GRP173 in the hypothalamus, ovary and periovarian adipose tissue in rat model of polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;528(4):628-635. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.101>
24. Mills EG, Izzi-Engbeaya C, Abbata A, et al. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(2):97-113. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00438-1>
25. Azin F, Khazali H. Neuropeptide galanin and its effects on metabolic and reproductive disturbances in female rats with estradiol valerate (EV) - Induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *Neuropeptides*. 2020;80(1):102026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102026>
26. Altinkaya SO. Galanin and glypican-4 levels depending on metabolic and cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(4):479-487. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000340>
27. Santic R, Fenninger K, Graf K, et al. Gangliocytes in neuroblastic tumors express alarin, a novel peptide derived by differential splicing of the galanin-like peptide gene. *J Mol Neurosci*. 2006;29(2):145-152. doi: <https://doi.org/10.1385/JMN:29:2:145>
28. Fraley GS, Leathley E, Lundy N, et al. Effects of alarin on food intake, body weight and luteinizing hormone secretion in male mice. *Neuropeptides*. 2012;46(2):99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.12.003>
29. Gül FC, Kobat SG, Çelik F, et al. Plasma and aqueous levels of alarin and adipsin in patients with and without diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02403-0>
30. Fraley GS, Leathley E, Nickols A, et al. Alarin 6-25Cys antagonizes alarin-specific effects on food intake and luteinizing hormone secretion. *Neuropeptides*. 2013;47(1):37-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2012.08.007>
31. Bicer M, Alan M, Alarslan P, et al. Alarin: A novel circulating peptide hormone linked to luteinizing hormone and hiperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Gratias*. 2018;1(1):72-81. doi: <https://doi.org/10.18314/cogov.11.1284>
32. Gorkem U, Yildirim E. Alarin: A new predictive marker in infertile women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(4):980-986. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.15176>
33. Li MQ, Li JY, Xie L. Level of circulating Alarin in obese children and its association with insulin resistance. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019;21(10):983-986. doi: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.006>
34. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-585. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80949-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80949-6)
35. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(1):322-327. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322>
36. Ebrahim IO, Semra YK, De Lacy S, et al. CSF hypocretin (Orexin) in neurological and psychiatric conditions. *J Sleep Res*. 2003;12(1):83-84. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00333.x>
37. Dale NC, Hoyer D, Jacobson LH, et al. Orexin signaling: A complex, multifaceted process. *Front Cell Neurosci*. 2022;16(1):102026. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.812359>
38. Шаинидзе К.З., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса при стрессе и некоторых формах патологии // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. — 2011. — №2 — С. 182-199. [Shainidze KZ, Novikova NS, Korneva EA. Orexin neurons of hypothalamus under stress and some pathologies. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Meditsina*. 2011;(2):182-199. (In Russ.)]
39. Silveyra P, Cataldi NI, Lux-Lantos VA, Libertun C. Role of orexins in the hypothalamic-pituitary-ovarian relationships. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;198(3):355-360. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02049.x>
40. Dalal MA, Schuld A, Haack M, et al. Normal plasma levels of orexin A (hypocretin-1) in narcoleptic patients [published correction appears in *Neurology* 2002;58(2):334]. *Neurology*. 2001;56(12):1749-1751. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1749>
41. Ouedraogo R, Näslund E, Kirchgessner AL. Glucose regulates the release of orexin-a from the endocrine pancreas. *Diabetes*. 2003;52(1):111-117. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.111>
42. Skrzypski M, T Le T, Kaczmarek P, et al. Orexin A stimulates glucose uptake, lipid accumulation and adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes and isolated primary rat adipocytes. *Diabetologia*. 2011;54(7):1841-1852. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2152-2>
43. Celik O, Celik N, Hascalik S, et al. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril*. 2011;95(1):314-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.058>
44. Yilmaz E, Celik O, Celik N, et al. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):388-390. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.754874>
45. Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, et al. Neuroendocrine determinants of polycystic ovary syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3089. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19053089>
46. Silva MSB, Desrozier E, Hessler S, et al. Activation of arcuate nucleus GABA neurons promotes luteinizing hormone secretion and reproductive dysfunction: Implications for polycystic ovary syndrome. *EBioMedicine*. 2019;44(5):582-596. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.065>
47. Kawwass JF, Sanders KM, Loucks TL, et al. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1450-1456. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex086>
48. Porter DT, Moore AM, Cobern JA, et al. Prenatal testosterone exposure alters GABAergic synaptic inputs to GnRH and KNDy neurons in a sheep model of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(11):2529-2542. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00137>
49. Moore AM, Prescott M, Marshall CJ, et al. Enhancement of a robust arcuate GABAergic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in a model of polycystic ovarian syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(2):596-601. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1415038112>
50. Wang L, Burger LL, Greenwald-Yarnell ML, et al. Glutamatergic transmission to hypothalamic kisspeptin neurons is differentially regulated by estradiol through estrogen receptor α in adult female mice. *J Neurosci*. 2018;38(5):1061-1072. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2428-17.2017>
51. Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0354-x>

52. d'Anglemont de Tassigny X, Ackroyd KJ, et al. Kisspeptin signaling is required for peripheral but not central stimulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by NMDA. *J Neurosci*. 2010;30(25):8581-8590. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5486-09.2010>
53. Kiałka M, Milewicz T, Spałkowska M, et al. β -endorphins plasma level is higher in lean Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(1):55-60. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564094>
54. Linares R, Hernández D, Morán C, et al. Unilateral or bilateral vagotomy induces ovulation in both ovaries of rats with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11(1):68. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-68>
55. Linares R, Acuña XN, Rosas G, et al. Participation of the cholinergic system in the development of polycystic ovary syndrome. *Molecules*. 2021;26(18):5506. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26185506>
56. Arai Y, Ishii H, Kobayashi M, Ozawa H. Subunit profiling and functional characteristics of acetylcholine receptors in GT1-7 cells. *J Physiol Sci*. 2017;67(2):313-323. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0464-1>
57. Zemkova H, Kucka M, Bjelobaba I, et al. Multiple cholinergic signaling pathways in pituitary gonadotrophs. *Endocrinology*. 2013;154(1):421-433. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1554>
58. Szawka RE, Poletini MO, Leite CM, et al. Release of norepinephrine in the preoptic area activates anteroventral periventricular nucleus neurons and stimulates the surge of luteinizing hormone. *Endocrinology*. 2013;154(1):363-374. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1302>
59. Spergel DJ. Modulation of Gonadotropin-releasing hormone neuron activity and secretion in mice by non-peptide neurotransmitters, gasotransmitters, and gliotransmitters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(1):68. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00329>
60. Hernández I, Parra A, Méndez I, et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res*. 2000;31(2):216-222. doi: [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(00\)00059-x](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(00)00059-x)

Рукопись получена: 22.08.2023. Одобрена к публикации: 11.09.2023. Опубликовано online: 30.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Евсеева Юлия Сергеевна [Yulia S. Evseeva]**; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 107-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13350>

TO CITE THIS ARTICLE:

Absatarova YS, Evseeva YS, Andreeva EN. Neuroendocrine features of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):107-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13350>